

CITATION

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-516166

(P2002-516166A)

(43) 公表日 平成14年6月4日 (2002.6.4)

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | データコード*(参考) |
|---------------------------|------|--------------|-------------|
| B 0 1 J 2/00 | | B 0 1 J 2/00 | B 4 C 0 7 6 |
| A 6 1 K 9/16 | | A 6 1 K 9/16 | 4 G 0 0 4 |
| 47/32 | | 47/32 | |
| 47/34 | | 47/34 | |
| 47/38 | | 47/38 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 54 頁)

| | |
|---------------|-----------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2000-550466(P2000-550466) |
| (86) (22) 出願日 | 平成11年5月21日(1999.5.21) |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成12年11月21日(2000.11.21) |
| (86) 國際出願番号 | PCT/EP99/03512 |
| (87) 國際公開番号 | WO99/61006 |
| (87) 國際公開日 | 平成11年12月2日(1999.12.2) |
| (31) 優先権主張番号 | 98109349.5 |
| (32) 優先日 | 平成10年5月22日(1998.5.22) |
| (33) 優先権主張国 | 欧州特許庁(E P) |

| | |
|----------|----------------------------------------------------------------|
| (71) 出願人 | エウランド インターナショナル ソシエタ ベル アチオニ イタリア国、20121 ミラン、ピアツツァーレ マレンゴ 8 |
| (72) 発明者 | コルネッリ・リヴォ・マリア イタリア国、26025 パンディノ、ヴィアドン マッゾラリ 19/エイ |
| (72) 発明者 | ラ・グラスター・ジョバンニ イタリア国、36040 トッリ ディ クオレテソロ ヴィア デッレ マグノリエ 73 |
| (74) 代理人 | 弁理士 山下 稔平 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 静電的層形成方法とそれにより得られた被覆ユニット

(57) 【要約】

本発明は、(a) ユニットを薬剤及び/又は賦形剤の粒子でコーティングすること、ユニットと粒子は必要に応じてそれらの間に静電引力が生じるような電位差があること、(b) ユニットに結合剤溶液を塗布すること、(c) 乾燥させること、より成る種又は錠剤のような薬学的ユニットに層を塗布するための方法及び装置に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (a) 薬剤及び／又は賦形剤の乾燥粒子をユニットに噴霧すること；
(b) 該ユニットに溶媒よりなっている結合剤を塗布すること；及び
(c) 乾燥させること：
より成る薬学的ユニットに層を塗布する方法。

【請求項 2】 該ユニットと該粒子がそれらの間に静電引力が生じるような異なった電位にある請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】 該電位差が約 50,000 から約 300,000 ボルトまでの間にある請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】 該ユニットが電気的に中性である請求項 2 又は請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】 粒子が層形成用ドラム中で多数のユニットの上に静電場を通して噴霧によって塗布される請求項 2 乃至 4 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 6】 該粒子と該結合剤が違った方向から該ユニットに塗布される請求項 1 乃至 5 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 7】 該粒子と該結合剤が離れた軸上で且つ同一方向に該ユニットに塗布される請求項 1 乃至 5 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 8】 段階 (b) が開始される前約 20 秒以内に段階 (a) が開始される請求項 1 乃至 7 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 9】 望ましい量の粉体の層を形成するのに十分な期間内に段階 (a) と (b) を同時に実行することにより装荷が連続的に行われる請求項 1 乃至 8 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 10】 該粒子が約 250 ミクロン又はそれ以下の最大サイズを有する請求項 1 乃至 9 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 11】 該粒子が約 150 ミクロン又はそれ以下の最大サイズを有する請求項 1 乃至 9 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 12】 該粒子が約 100 ミクロン又はそれ以下の最大粒子サイズを有する請求項 1 乃至 9 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 13】 該ユニットがノンパレルの種である前述の請求項の何れか一つに記載の方法。

【請求項 14】 該ノンパレルの種が約 14 から約 100 メッシュまでの範囲の筛目のサイズを有する請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】 該結合剤がポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリアクリレート、カルボキシメチルセルロース又はゼラチン又はそれらの混合物である前述の請求項の何れか一つに記載の方法。

【請求項 16】 該溶媒が水である前述の請求項の何れか一つに記載の方法。

【請求項 17】 a) 適当な層形成装置の中に不活性ノンパレルの種を載荷すること、
b) 噴霧ノズルを用いて、必要に応じて静電引力により、該種の上に薬剤及び／又は賦形剤粒子を乾式噴霧し、その間同時に結合剤溶液を塗布すること、
c) 段階 (b) の間及びその後載荷された芯を乾燥させることより成っている前述の請求項の何れか一つに記載の方法。

【請求項 18】 制御された放出、胃液への抵抗性、標的での放出又は味覚隠蔽性を有している一つ又はそれ以上の重合体膜で該薬剤を装荷したユニットをフィルムコーティングする更なる段階より成っている前述の請求項の何れか一つに記載の方法。

【請求項 19】 請求項 1 乃至 18 の何れか一つに記載の方法により入手できる実質的に球形のユニット投薬形態。

【請求項 20】 薬学的ユニットに層を形成する装置であって、該装置は多数のユニットを収容するのに適合した容器 (12)、前記ユニットに乾燥粒子を吹き付けるための粉末噴霧ノズル (15)、及び前記ユニットに結合剤を塗布する手段 (16) より成っており、前記装置は必要に応じて粉末とユニットを静電的に引きつける手段より成っている、前記装置。

【請求項 21】 前記粉末噴霧ノズル (15) と結合剤を塗布する前記手段

(16) が別々の方向に作用するのに適合した請求項20に記載の装置。

【請求項22】 前記粉末噴霧ノズル(15)と結合剤を塗布する前記手段(16)が離れた軸上で且つ同一の方向に作用するのに適合した請求項20に記載の装置。

【請求項23】 結合剤を塗布する前記手段が結合剤噴霧ノズル(16)より成る請求項20-22の何れかに記載の装置。

【請求項24】 前記容器が実質的に水平な軸(13)を有している回転ドラム(12)である請求項20-23の何れかに記載の装置。

【請求項25】 請求項24に記載され且つ更に通風空気の入口(42)と前記空気の出口(44)を含んでおり、前記入口と出口が前記ドラム(12)の非回転端壁上に装着されている装置。

【請求項26】 前記入口(42)が前記軸(13)の方向に伸びている導管、及び前記ユニットの方向に伸びるのに適合した複数の側管(43)より成る請求項25に記載の装置。

【請求項27】 前記粉末噴霧ノズル(15)と結合剤を塗布する前記手段(16)が前記ドラム(12)の内部にある請求項24乃至26の何れかに記載の装置。

【請求項28】 前記粉末噴霧ノズル(15)と結合剤を塗布する手段(16)が前記ドラムの非回転端壁上に装着されている請求項27に記載の装置。

【請求項29】 前記粉末噴霧ノズル(15)の方位が調整可能である請求項20-28の何れか一つに記載の装置。

【請求項30】 該粉末噴霧ノズル(15)から前記ユニットまでの距離が調整可能である請求項20-29の何れかに記載の装置。

【請求項31】 該粉末噴霧ノズル(15)から前記ユニットまでの距離が100から150mmまでの範囲にある請求項20-30の何れかに記載の装置。

【請求項32】 前記粉末噴霧ノズル(15)が実時間で調整可能である請求項29乃至31の何れかに記載の装置。

【請求項33】 前記結合剤噴霧ノズル(16)の方位が調整可能である請

求項20-32の何れかに記載の装置。

【請求項34】 前記結合剤噴霧ノズル(16)の前記ユニットまでの距離が調整可能である請求項33に記載の装置。

【請求項35】 前記結合剤噴霧ノズル(16)の前記ユニットまでの距離が250mmから400mmまでの範囲にある請求項20-34の何れかに記載の装置。

【請求項36】 前記結合剤噴霧ノズルが実時間で調整可能である請求項33乃至35の何れかに記載の装置。

【請求項37】 前記結合剤噴霧ノズルが複数の液体を噴霧するのに適合している請求項20乃至36の何れかに記載の装置。

【請求項38】 各々が直径3000μm未満の多数の層を形成した種ユニットに膜を塗布するのに適合した請求項20-37の何れかに記載の装置。

【請求項39】 該粉末噴霧ノズルは、粉末が吹き付けられた時、該粉末に静電荷を附加する手段より成る請求項20-38の何れかに記載の装置。

【請求項40】 該容器が電気的に接地されている請求項20-39の何れかに記載の装置。

【発明の詳細な説明】**【0001】****(技術分野)**

本発明は新しい層形成方法、特に必要に応じて静電引力による乾式噴霧層形成技術に基づいた多粒子固形経口投薬形態の製造方法に関する。本発明は又該方法に使用する装置にも関する。

【0002】**(背景技術)**

層形成方法は固形不活性芯に薬剤及び／又は賦形剤を装荷することを含む。コーティング鍋又は流動床の様な適当な容器に置かれた不活性芯は様々な方法に従って層化させられる。幾つかの方法は芯の上に薬剤と結合剤の両方を含んでいる溶液／懸濁液を吹き付けることより成る。他の方法は薬剤の装荷が重力によって起り且つ付着が芯の上に吹き付けられた液体結合剤により確実に行われる場合粉状形態で直接薬剤を層形成させることに基づいている。様々な層形成方法に関する幾つかの実施例は次の特許：WO 95/14460、WO 96/01621に述べられている。

【0003】

層形成方法は、その多数が患者の投薬用のカプセルの中に入れられる、微小な薬剤を装荷したユニットの生産に特に適している。ノンパレルのような球状不活性芯の場合には、溶液／懸濁液からの層形成技術は近似的に球形状を保持して均質に薬剤を装荷した粒子を生産する。それ故これらは望ましい薬剤放出プロファイルを備える狙いで粒子を作り上げるため連続して膜をコーティングするのに特に適している。液体塗布に基づいたこれら噴霧法は液体賦形剤中の活性物質の相対的低濃度と多量の溶媒の蒸発が必要であり、非常に時間がかかる。そして又液体層形成法は水システムに基づくことが好ましい。それにも拘わらず乏しい水溶解度を有しているこれら活性物質には有機溶媒が屢々使用される。有機溶媒を使用する方法は高価格、環境汚染及び爆発の危険性の不利な点を持つ。薬剤の状態転移も液体噴霧段階の間又は後の何れかで起り得る。結果として、いったん不活性芯の上に装荷された結晶性薬剤は別の結晶状態又は準安定なアモルファス状態に

さえ変化するかも知れない、両方共貯蔵中に薬剤放出プロファイルを変化させる。

【0004】

重力による薬剤装荷に基づいた既知の粉末層形成技術は上述の障害の幾つかを克服する。然し制限因子は種の上への薬剤の不均一な分布、及び収量を低下させ且つ中間乾燥により不連続に方法が操作されることを必要とする高濃度の粉塵の形成のような粉末層形成の使用を伴う。このことは個々の芯の粘着又は凝塊を避けるのに必要であるが、例え適切な深さの層が芯の上に装荷されたとしても非常に時間がかかる。代表的な工業プロセスでは24時間程度かかる。

【0005】

不均一な薬剤分布は不規則な形状と粗い表面を持つ单一の装荷されたユニットをもたらし又製品の比表面積 (SSA) の増加の原因となる。SSAの増加はより高い噴霧容積が望ましい平均厚さを得るために塗布されねばならないことを意味する。バッチからバッチへの乏しい信頼性も又斯かる層形成システムに関連している。その上、コーティングが重量利得に基づく時には、乏しいバッチ再現性は変りやすい平均膜厚を持った最終製品をもたらし又それ故に結果としてのユニットは各々が異なった放出プロファイルを持つであろう。最終密封コーティングが要求される場合、密封材の容積はユニットの高い表面積によって増大させられる。

【0006】

更に、既知の粉末層形成技術はプロセス中の空気流に懸濁される傾向のある寧ろかなりの粉塵形成を引き起す。この粉塵問題は通風システムの排気を通っての活性物質の損失ばかりでなく、作業員への逆汚染や安全障害の原因ともなる。

【0007】

粉末層形成のもう一つの欠点は乏しい信頼性がプロセスの有効性に関して満足のゆく結果を得るのに時間を使った手続きが必要なことである。

【0008】

それ故溶液／懸濁液コーティング技術に関してユニット又は種粒子に対して改善された層形成時間で薬剤又は賦形剤の層を塗布する方法が必要である。

【0009】

改善された均整のとれた形状を持つ球状投薬形態を調製する方法も必要である。

【0010】

更にユニットの一致した特性と改良された信頼性を持つ多数のユニット投薬を調製する方法も必要である。

【0011】

(発明の開示)

本発明は種ユニット又は錠剤のような薬学的ユニット(unit)に：

- (a) ユニットに薬剤及び／又は賦形剤の乾燥粒子を吹き付けること、
- (b) ユニットに溶媒を含んでいる結合剤を塗布すること、及び
- (c) 乾燥させること、

より成る層を塗布する方法を提供する。

【0012】

段階(a)と(b)は次々に何れかの順序で又は同時に開始し、及び／又は終了することが出来る。一般にいったん製造が開始されたら段階(a)と(b)は小球の上に望まれる量の薬剤を装荷するまで十分な時間同時に実施される。同時装荷の間(即ち段階(a)と(b)が或期間一緒に実施される)、結合剤塗布の速度に実質上等しい速度で溶媒が蒸発又は乾燥する平衡に達することが可能である。

【0013】

便宜上結合剤は粉末塗布が始まる前、例えば約20秒前又はそれ以内、例えば約10秒前、に塗布され、そしてなるべくなら薬剤すべてが確実に塗布されて損失を最小にして粉末噴霧が停止した後終了する。乾燥は実質上すべての溶剤が除去されるまで続ける。

【0014】

粉末の微粒子化は均一な薬剤装荷と高い球形度を確実にする。

【0015】

ユニットに薬剤及び／又は賦形剤の粒子をコーティングする時本発明の一見地では；ユニットと粒子は静電引力がそれらの間に生じるような別々の電位にある

。

【0016】

必要に応じて乾燥粒子はユニットに対して帶電していてもよい。

【0017】

従って本発明は薬学的ユニット（例えば種又は錠剤）に対して：

- (a) ユニットに薬剤及び／又は賦形剤の乾燥粒子を吹き付けること、ユニットと粒子は静電引力がそれらの間に生じるような異なった電位にある；
- (b) ユニットに結合剤を塗布すること、及び
- (c) 乾燥させること、

より成る層を塗布する方法も提供する。

【0018】

上記のように段階 (a) と (b) は次々と何れかの順序で又は同時に行う、及び／又は始めることが出来る。

【0019】

ここで述べた方法での噴霧は実質的に单一の操作でユニットの全表面への層形成を可能にする。

【0020】

静電引力は粉塵形成を最小に出来る、斯くして通風システムの排気を通る活性物質の損失は減少させられる。更に、粒子は種ユニットに強く引きつけられる、その結果結合剤の蒸発中に奪われる粒子の量は減少させられる。然し電荷は有機溶媒が結合剤に使用される場合には不適当である、従って斯かる場合には本発明は電荷を適用せずに使用できる。

【0021】

本発明は高い薬剤装荷を持つ薬学的ユニットの生産に特に適している。斯かる方法は既知の粉末層形成方法と比較して生産性を向上しながら高い信頼性を確実にする。それは多粒子投薬形態の製造上のノンパレル種又は顆粒のような不活性芯の薬剤装荷に関して広い応用性を見出す。然し錠剤、例えば長さ約20mmまでの錠剤のような一体型投薬形態の層形成も可能である。薬剤の粒子は空気流入口と連結されたノズルを通って噴霧される。粒子は斯くして例えばコーティング

鍋床のような通常の装置に装填された不活性種の上に噴霧される。本システムは同じコーティング鉢で同じ量の成分を処理する時重力装荷に基づいた既知の粉末層形成技術と比較すると、一様な層形成と改良された方法の生産性を確実にする。

【0022】

なるべくなら粉末と結合剤は別々の方向から、又は同一方向でも離れた軸に沿って塗布される。これで濡れ過ぎと従って粘着又は凝塊を避けることが出来る。結果として粉末と結合剤の噴霧速度に厳しく依存しているプロセスタイムが大幅に短縮できる。

【0023】

もし適用するならば、ユニットと粒子の間の電位差は二つの間の強い引力を確実にするため十分に高くあるべきであり、そして通常約50,000から約300,000ボルト、なるべくなら約75,000乃至200,000ボルトの程度であつてよい。ユニットと粒子の両方を帯電させる必要はないから、方法は通常ユニットと粒子の中の一つを静電的に帯電させることにより行われる。なるべくなら粒子が静電的に、最も好ましくは負の電荷で帯電させられる。

【0024】

なるべくなら粒子はコーティングドラム中で多数のユニットの上に噴霧によって塗布される。粒子が約250ミクロン又はそれ以下、なるべくなら約150ミクロン又はそれ以下、最も好ましくは約100ミクロン又はそれ以下の最大粒子サイズを持つ粉末の形態にある場合に改良された結果が得られる。

【0025】

薬剤装荷の開始に当つてなるべくなら結合剤／溶媒により確実にされたノンパレルの種の濡れが先行する。操作中結合剤溶液はなるべくなら粉末粒子の塗布と同時にユニットの上に噴霧される。

【0026】

本方法は作られた各多層投薬ユニットが実質的に球形であるため、種の実質的に球状の形態が層形成の間高さに保持されている場合ノンパレル種のようなユニットを層形成するのに特に適している。

【0027】

薬学的投薬形態の調製に使用されるどんな適当な結合剤も例えばポリビニルヒロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリアクリレート、カルボキシメチルセルロース又はゼラチン又はそれらの混合物を含んで使用できる。通常結合剤は適当な濃度まで溶媒に溶解させられる。塗布されている粉末が水（又は他の溶媒）によく溶ける場合、結合剤溶液は添加成分のない水（又は他の溶媒）だけより成ることが出来る。

【0028】

好ましい実施例で本発明は多層形成した薬学的種ユニットを提供するために次の諸段階：

- a) 必要に応じて静電的に接地した適当なコーティング装置の中に不活性ノンパレル種を載荷すること、
- b) 噴霧ノズルを用いて種の上に、必要に応じて静電的に帯電させた薬剤及び／又は賦形剤粒子を乾式噴霧すること、その間同時に結合剤溶液を塗布すること、
- c) 装荷された芯を乾燥させること：

より成る多層形成した薬学的種ユニットを調製する方法を提供する。

【0029】

本発明は又前記層形成された薬学的種ユニットを調製する装置も提供する。

【0030】

装置は種ユニットを収容するのに適合した容器、及び前記ユニットに粒子で層形成をする装荷手段より成っており、そこで前記装荷手段は前記ユニットに粒子を乾式噴霧する粉末噴霧ジェットより成っている。

【0031】

必要に応じて粉末層形成は粒子の付着を改良するため静電的電位差を用いてよい。この付着の程度は静電荷を調整することにより変えられる。なるべくなら多数の種ユニットが用意される。

【0032】

必要に応じて、粉末層は例えば液体密封材の最終噴霧を用いることにより、又は加熱で軟化できる粉末コーティングに蠅のような物質を組入れることにより何らかの既知の手段で密封又は被覆できる。後者の方法はもし活性物質が示温性ならば適当ではない。

【0033】

なるべくなら装置はユニットへの粒子の付着を確実にする液体結合剤噴霧器を含む。斯かる噴霧はユニット上への粒子の連続した層の組上げを可能にする。結合剤の噴霧は粒子の吹き付けの前、途中又は後に適用されてよい。

【0034】

粉末と結合剤の別個の噴霧は流量と噴霧期間の独立な変化を可能にし、それはプロセス変数を制御すること及び実時間測定に従って方法の能動的制御を可能にすることで非常に有用である。結合剤噴霧ノズルは他のコーティング又は密封層を噴霧するのにも使用される。独立な噴霧制御は必要性、及び種ユニットのサイズと吸収性に応じた液体噴霧の量の変化も容易にする。

【0035】

コーティング容器の通風は液体の蒸発が必要とされる場合に特に好まれる。好ましい実施例では、低圧強制空気通風が備えられる、そしてこれは更に空気圧、流量及び通風のオン／オフ周期の変化によりプロセス制御を可能とする。通風空気は望ましい程度に予熱することも出来、これが更にプロセス変数の制御を可能にする。

【0036】

好ましい実施例では、層形成容器は粉末噴霧ノズルを相対的に固定した列に配置した実質的に水平な軸を持つ回転ドラムである。ドラムはなるべくなら種ユニットを回転と混合させるため内部に邪魔板又は条板を含む。使用中ドラムの回転は種ユニットの載荷を一方の側に横たえさせる、又なるべくなら粉末噴霧ノズルは載荷の表面に略直角に定位される。粉末噴霧ノズルの方位は調整可能であり得る。実時間調整は、例えばステッピングモーター、空圧機器又は同等品の使用による、どんな適当な方法で与えられてもよい。

【0037】

結合剤噴霧ノズルは可能であれば実時間で調整できる方位を有してよい。結合剤ノズルの方位は粉末噴霧ノズルのそれとは違っていて、夫々の方位は別個に変えられる。どちらのタイプも複数のノズルが与えられた場合、ノズルはそれら自身流量の方位と噴霧のパターンを独立に調整できる。

【0038】

回転ドラムの場合、粉末噴霧ノズルと結合剤噴霧ノズルは好ましくは他の端壁にある通常の扉に向い合った端壁から装着される。通風の入口導管はドラムの回転軸に近い一端から伸びる。半径方向の導管の腕は好ましくはユニットを越えて空気が吹くように1回分の種ユニットの表面近くに通風空気を送る。排気出口は好ましくは入口と同じ端壁に備えられる。

【0039】

半径方向の導管の腕は、従来技術の配列と違って、取り付け上の制約を伴ったり、種ユニットを浮かせたりしない。又これらの腕は、適切な空気流が1回分のユニットを越えるように、何らかの適当な設計の末端開口部又は散気装置を含む。

【0040】

粉末噴霧ノズルと1回分の種ユニットとの間の距離は可変である。好ましくはこの距離は個々のユニットが直徑方向に成長し、それでその仕込み1回分の容量が、典型的には100%又はそれ以上増加するような望ましい噴霧パターンを確実にするため実時間で可変である。距離は不連続的ステップで可変であってもよく、又は望まれるプロセスパラメーターに従って連続的に可変であってもよい。個々のノズルを動かす何らかの適当な手段、又は斯かるノズルが備えられた噴霧棒が採用されてもよい。適当な手段は空気式又は電気式であってもよいが、後者は爆発の危険性の故に溶媒基本の結合剤噴霧の場合には許されない。結合剤噴霧ノズルと粉末噴霧ノズルとの間の距離を変化させてもよい。代表的には粉末噴霧ノズルは噴霧されている表面からの距離で70mmから250mmまで、例えば約100乃至150mmである。代表的には結合剤噴霧ノズルは噴霧されている表面からの距離で150mmから450mmまで、例えば約250から350m、好ましくは約300mmである。

【0041】

分離した粉末と結合剤噴霧ノズルの使用は方位、流量、噴霧パターン、オン／オフ時間及びユニットやお互いからの距離について各々が独立に調整できることから特に有用である。これはプロセスパラメーターの非常に密な制御を可能にする。

【0042】

水平軸ドラムの更なる利点はより大きな載荷容量がドラムの長さを増やし且つ必要に応じて追加ノズルを組込むことにより既知のプロセス変数に従って簡単に処理できることである。これはある意味では予測の困難なプロセス変数をやむなく変えるドラム直径を増やすという従来技術の解決法を回避する。

【0043】

更なる見地では、本発明はなるべくなら0.65又はそれ以上；なるべくなら0.8以上；最も好ましくは0.84又はそれ以上、例えば少なくとも0.88の形状係数（後程定義される）を有している、一つ又はそれ以上の薬剤より成っている実質的に球形の多層形成された投薬ユニット（単位）を提供する。

【0044】

本発明の他の特徴は付属図面における実施例だけによって示される好ましい実施例の以下の記述から明らかになるであろう。

図1は従来技術の粉末層形成技術により塗布された種ユニットの写真である。

図2は本発明に従った方法により塗布された種ユニットの写真である。

図3は本発明に従う装置の概略表現である。

図4は本発明に組込まれている代表的コーティングドラムの横断面図である。

図5は図4の実施例の軸方向断面図である。

【0045】

（発明を実施するための最良の形態）

以下の記述は乾燥粒子が電荷を運ぶ実施例に関する。然し装置は静電荷が加えられない、又は静電荷を加えることが出来ない粒子で使用するのにも適している。

【0046】

装置の好ましい配列が図3で図解される。ハウジング11はモーター(図示されていない)により水平軸13の周りを回転できるドラム12を含む。ドラム12は種ユニット14の積み下ろしを可能にするため一端(図では左端)に扉を持つ。ドラムの内部で、固定端壁に装着されているのは粉末噴霧ノズル15と結合剤噴霧ノズル16の列である。通風装置(図3では示されていない)も又固定端壁に装着されており、乾燥目的でドラムを通る空気の流れを容易にしている。

【0047】

後述するように、ノズル15により、必要に応じて粉末に静電荷を印加することができる。

【0048】

大容量ホッパー21はノズル15により噴霧されるべき粉末の供給を含む。粉末はねじ式送り装置23により供給ホッパー22に大容量ホッパー21から供給される。供給ホッパー22は固定された環状支持台の上に計重セル(図示されていない)により吊下げられる。セルはホッパー22の重量を計算し、そしてねじ式送り装置23は粉末が望みの速度で供給されることを確実にするため制御される。

【0049】

供給ホッパー22は粉末の流動性を確実にする振動器26、及びその底部でクリーンな圧縮空気用空気配管28と連結される注入器27を有する。粉末は供給空気に引きずられて供給配管29を経由して粉末ノズル15に配給される。ノズル15は又もし望まれるならば粉末に電荷を印加する目的で制御盤31にも電気配線30で連結される。

【0050】

結合剤溶液は保存タンク(図示されていない)から結合剤ノズル16まで何らかの適当な方法で運ばれる。圧縮空気、通風空気、振動器及び結合剤溶液も又盤31を経て制御される。

【0051】

図4と5はコーティングドラム内の構成要素の代表的配列を図解している。

【0052】

ドラム12は矢印Aの方向に回転する。結果として不活性芯14は図でみると左側に積み上がりがちである。ドラムは芯の効果的な宙返りと回転を確実にする不連続な内側螺旋条板（図示されていない）を含む。ドラムは扉37、固定された端部38、39、回転する胴部40及び適当なシール41を有する。

【0053】

空気供給導管42は中空の側腕43経由で通風空気を供給する。これら側腕43は乾燥を容易にするため芯の上に空気を案内する。排気出口44はドラムの一端に備えられる。三つの側腕43が図示されているが、必要に応じて増減して備えることができる。

【0054】

粉末導管45は四つの粉末噴霧ノズル15を支持して供給する。ノズルの増減は環境に従って備えられる。結合剤溶液導管46は二つの結合剤噴霧ノズルを支持して供給する。再言すれば、必要に応じてノズルは増減して備えることができる。

【0055】

ノズル15と16の噴霧方向は、例えば夫々の供給導管45、46の回転によって変えられる。ノズルは例えば空気式アクチュエーターにより芯に向って又は芯から離れる動きができるように装着される。

【0056】

操作中、粉末形態の制御された重量の薬剤はねじ式送り装置23によりホッパー22の中に、続いて空気流配管28と連結した注入器27の中に分配される。空気の流れにより、粉末粒子は、100,000ボルトを印加した電極が強い静電場を創り出す印加点に運び込まれる。粉末が静電場を通過する時に各粒子は負の電荷を与えられる。斯くして帯電した粒子はドラム12に入れられた不活性芯14の上にノズルを通って噴霧化される。同時に結合溶液が離れたノズル16により芯の上に噴霧される。不活性芯は静電気的に中性であり又結合溶液の溶媒の蒸発後結合剤によりそこに固定されて残るすべての露出表面を一様に塗布する高度に帯電した薬剤粒子に強い引力を及ぼす。結果として優れた付着性と一様な厚さを持つ均質な薬剤層が得られる。

【0057】

遅延期間の無い薬剤粒子の連続的層形成を確実にする粉末噴霧化により行われる静電的層形成は、更に従来の粉末層形成技術に対して全製造時間を短縮させる。

【0058】

然し、最大生産性は層形成する物質の流れ特性に依存して変化する。この理由で、100ミクロン以下の粒子サイズを持っている粉末性薬剤が好まれる。なるべくなら本発明のプロセス目標はここで以下に述べた段階に従って開発されたものである。

- 適当なコーティングドラムの中に不活性芯を載荷すること。
- 静電銃を用いて不活性芯の上に粉末状形態の薬剤粒子及び／又は賦形剤を噴霧すること、その間同時に結合剤溶液を塗布すること。

【0059】

本方法は又間歇的に実施してもよい、即ち結合剤溶液の添加が始まられ、粉末添加の前少し遅れて続けられる。

【0060】

乏しい流動性を持っている薬剤粒子は希釈剤、潤滑剤、滑り剤、等のような薬学的に受容できる賦形剤との混合物で噴霧されてもよい。別案として賦形剤は薬剤を装荷する前後に別個に層形成されてもよい。

- 装荷された芯を乾燥すること、そして必要に応じてそれらに通常の方法を用いてコーティング膜を備え付けること。

【0061】

芯の凝塊を減少させ又層形成の効率を良くするには、結合剤噴霧と粉末添加速度の両方が乾燥システム容量に依存して都合よく設定される必要がある。蒸発条件は乾湿計図を利用して調整できる。

【0062】

ノンパレル種は例えば砂糖とかコーンスタークより成っている不活性球状固体粒子である。これら14と100メッシュの間の篩でカットする範囲を有するものが推奨される。粉末状薬剤のレオロジー的性質は粒子のサイズによって劇的に

影響される。それ故層形成段階の間十分な流動性を確実にするために、約10から100ミクロンまでの範囲の粒子サイズを持つ活性物質が好まれる。不活性芯粒子に塗布される薬剤は重量基準で約9：1から約1：9まで；なるべくなら約6：1から約1：6までの範囲である。

【0063】

薬剤を装荷した芯の球形度は続く膜コーティングに影響する重要な因子である。球形に近い形状と滑らかな表面を有している小球上のコーティングは望ましい放出プロファイルを得る膜の総量を下げる以外にプロセス生産量と再現性に関して最良の結果を与える。以下の実施例における薬剤を装荷した芯はC I S 100粒子サイズと形状アナライザ（G a l a i プロダクション社、イスラエル）による画像解析を受けた。

【0064】

形状係数（S）、薬剤を装荷した芯を特徴付けるのに選ばれたパラメーター、は対象の鋭さの測度である。数値的には次の式により定義される：

$$S = (\text{面積} / \text{周長} 2) * 4$$

1の数値は円に対応する。一方、0に接近する値は直線を表わす。この測定は様々な層形成方法で得られた薬剤を装荷した芯の球形度を比較するのに有用である。

【0065】

薬剤を装荷した小球は続いて制御された放出、胃液への抵抗性、標的での放出又は味覚隠蔽性を有している一つ又はそれ以上の重合体膜でフィルムコーティングされてもよい。コーティング重合体の制限を付けない実例リストは：エチルセルロース、ポリアクリレートとポリメタクリレート、ポリ塩化ビニル、酢酸セルロース、アセトフタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、蠍、シェラック、ゼラチン、キサンタンガム、アラビアゴムのような天然起源の重合体及びそれらの混合物より成る。

【0066】

フィルムコーティングは例えば鍋コーティング、流動床コーティング又はコア

セルベーションのような既知のシステムに従って行うことが出来る。

【0067】

非静電的コーティングの場合、例えば有機結合剤溶媒を使用する時、帶電している構成要素は活性化されない、又従って荷電されない粉末がユニットに噴霧される。

【0068】

以下の制限を付けない諸実施例が本発明を例証する：

【0069】

【実施例】

実施例1

ジクロフェナック (d i c l o f e n a c) 組成物がそれぞれ二つの異なった製造方法に従って調整された。

(i) 粉末層形成

(ii) 静電銃による粉末層形成

組成物は表1に記述される。

【表1】

| 成分 | 量 (%) |
|----------------|-------|
| ジクロフェナックナトリウム塩 | 43.5 |
| ノンパレル種サイズ26 | 35.1 |
| 乳糖G200 | 3.3 |
| PEG6000 | 7.5 |
| タルク | 10.5 |
| Tween80 | 0.1 |
| 計 | 100.0 |

【0070】

(i) 重力による粉末層形成 (従来の方法)

(a) 74.00 kg のノンパレル種サイズ26 ($600 - 800 \mu\text{m}$) が粉末送り装置、エアキャップ噴霧システム (結合剤溶液用) 及び蠕動ポンプを装備した通風装置付きのコーティングドラム (Pellegrini GS300)

の中に載荷された。

【0071】

(b) 活性混合物の調製

100 μm以下の粒子サイズ分布を有している92.60 kgの微粒子化したジクロフェナックナトリウム塩、22.40 kgのタルク、7.00 kgの乳糖が710 μm篩を通された。そこで成分は500 リットルの立方体状物の中で20分間10 rpmで混合された。

【0072】

(c) 結合剤溶液の調製

攪拌システムを持つ100リットルタンクの中で、16.00 kgのPEG 6000と0.26 kgのTWEEN 80が室温で64.00 kgの純水に溶解された。

【0073】

ノンパレル種サイズ26は30°Cに予熱されて薬剤層形成は不連続なサイクルで行われた。ドラムの速度は15 rpmに設定された。各層形成サイクルは次のように実行された。

— (a) の上に (c) のアリコート (一定分量) (156 g) を噴霧する。

[速度: 4.46 g/秒]

— 後噴霧一時休止 [10秒]

— (a) の上に (b) のアリコート (237 g) を重力供給で粉末層形成する。

[速度: 9.48 g/秒]

— 後層形成一時休止 [80秒]

— 乾燥 (空気容量: 500 m³/h、空気の入口温度: 40°C)

[60秒]

【0074】

各サイクルは総計210秒間続いた。30時間の全製造時間514サイクルが不活性芯の上への薬剤装荷を終了するまでに必要であった。いったん薬剤装荷が終了すると、製品は40°Cで6時間乾燥され、そこで室温に冷却されて1180 μmの篩にかけられた。

【0075】

(ii) 静電噴霧による粉末層形成

(a) 74.00 kg のノンパレル種サイズ 26 ($600-800 \mu\text{m}$) が静電銃と連結した粉末送り装置、エアキャップ噴霧システム及び蠕動ポンプを装備した通風装置付きのコーティング鍋（ドラム）（Pellegrini GS300）の上に載荷された。

(b) 定性一定量的活性混合物組成：方法 (i) と同じ。

(c) 定性一定量的結合剤溶液組成：方法 (i) と同じ。

【0076】

ノンパレル種サイズ 26 は 30°C に予熱されて薬剤層形成は連続サイクルで行われた。鍋の速度は 15 rpm、入口の空気流量は $250 \text{ m}^3/\text{h}$ 、入口の空気量の温度は 46°C であった。段階 (b) と (c) は上記方法 (i) のような中間乾燥段階に頼ることなく、芯 (a) に夫々静電銃とエアキャップ噴霧システムによって同時に噴霧することにより行われる。

平均層形成速度は次のとおりである。

(b) : [3.85 g/秒]

(c) : [2.53 g/秒]

層形成方法は全部で 528 分間続いた、そこで製品は 40°C で 6 時間乾燥され、室温に冷却されて $1180 \mu\text{m}$ の篩にかけられた。

【0077】

明らかに層形成はこの例では一日の昼間操業時間の間に実行できたが、これに反し従来の方法は 4 乃至 5 交換作業時間を必要とした。

【0078】

実施例 2

実施例 1 (i と ii) のジクロフェナックを装荷した小球は粉末層形成効率と小球の球形度について連続して特徴付けられた。方法 (i) と比較して方法 (ii) の優れた点は表 2 に記されたデータによって証明される。

【表 2】

| 方法 | 層形成 処理時間 (分) | 粉末層形成効率 | | | 小球の球形度 形状係数 |
|------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------|
| | | 重量収量 ⁱⁱ (%) | 計量できた 重量収量 ⁱⁱ (%) | 薬剤装荷量 ⁱⁱ (%)/RSD | |
| (i) | 1800 | 89 | 94 | 91/3.5 | 0.6339 |
| (ii) | 528 | 96 | 99 | 95/1.1 | 0.8801 |

【0079】

- 1) $1180 \mu\text{m}$ 篩にかけられた製品。
- 2) 方法の終りで回収された製品。
- 3) 粉末層形成に使用された量に対する層形成した薬剤のパーセントとして解析的に計算にされた。不活性芯の上への薬剤装荷の一様性は R S D ($n = 10$) で表現される。
 1) と 2) は理論的重量に対して得られた製品のパーセントとして計算された。その差は凝塊の%を表わす（サイズ超過品は排除した）。

【0080】

実施例1 (iとii) に記載の小球は夫々図1と2の写真で示される。

【0081】

実施例3

同じ装置で、実施例1 (方法 iとii) のジクロフェナックを装荷した小球が続いて以下の組成 (重量%) を有している重合体分散液を噴霧することによりフィルムコーティングされた。

| | |
|----------------|-------|
| Eudragit RL100 | 4.64 |
| 超微粉化したタルク | 4.58 |
| PEG 6000 | 2.05 |
| エタノール | 53.15 |
| アセトン | 35.58 |

重量利得基準のコーティングレベル (乾燥した成分の%w/w) は望まれる試験管内の放出プロファイルを示すジクロフェナックを塗布した小球を得るために記述された。

薬剤の放出は次の方法 (U S P 装置II、パドル、900mL、pH 6.8、125 rpm、37°C) に従って分光光度計で測定された。表3の放出結果は6回の反復の平均を表わす。

【表3】

| ジクロフェナック を装荷した小球 | コーティングレベル (重黒利得 %/w) | 効力 (mg/g) | 放出度 (%) | | | |
|---------------------|-------------------------|--------------|---------|------|------|-------|
| | | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 |
| 実施例1.方法(i) | 4 | 408 | 53.6 | 76.9 | 95.6 | 101.4 |
| 実施例1.方法(ii) | 2.5 | 418 | 48.7 | 63.9 | 85.9 | 99.9 |

【0082】

結果は静電錠付きの粉末層形成により得られたジクロフェナックを装荷した小球（実施例1、方法 ii）が、標準粉末層形成方法で製造された対応する装荷小球（実施例1、方法 i）により示されたものよりもさらに低い放出プロファイルを得るのにより少量の膜を必要とすることを示す。

【図面の簡単な説明】

【図1】

従来技術の粉末層形成技術により塗布された種ユニットの写真である。

【図2】

本発明に従った方法により塗布された種ユニットの写真である。

【図3】

本発明に従う装置の概略表現である。

【図4】

本発明に組込まれている代表的コーティングドラムの横断面図である。

【図5】

図4の実施例の軸方向断面図である。

【図1】

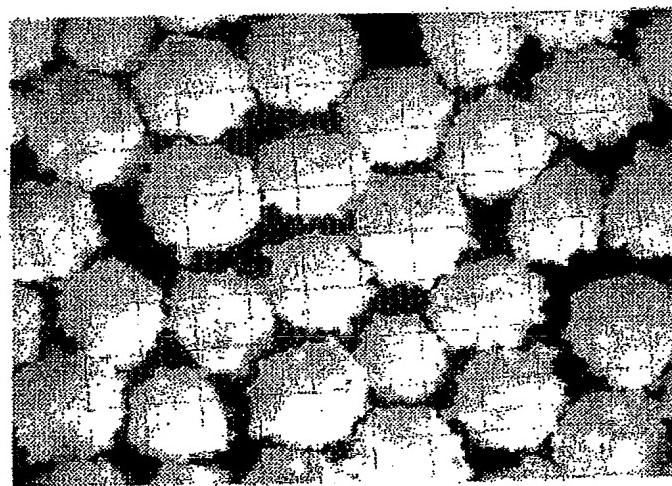


FIG. 1

【図2】

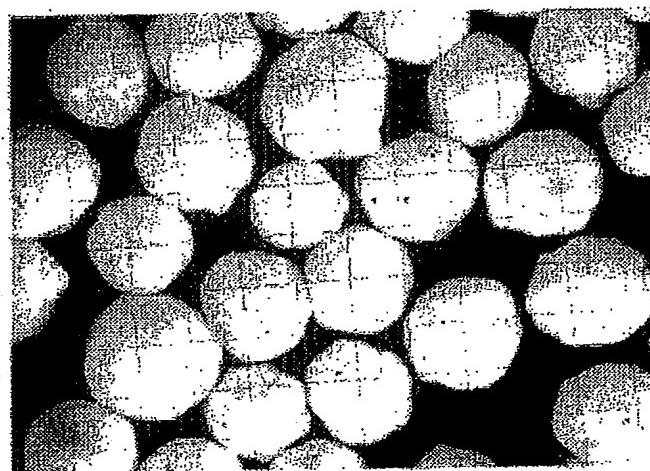


FIG. 2

【図3】

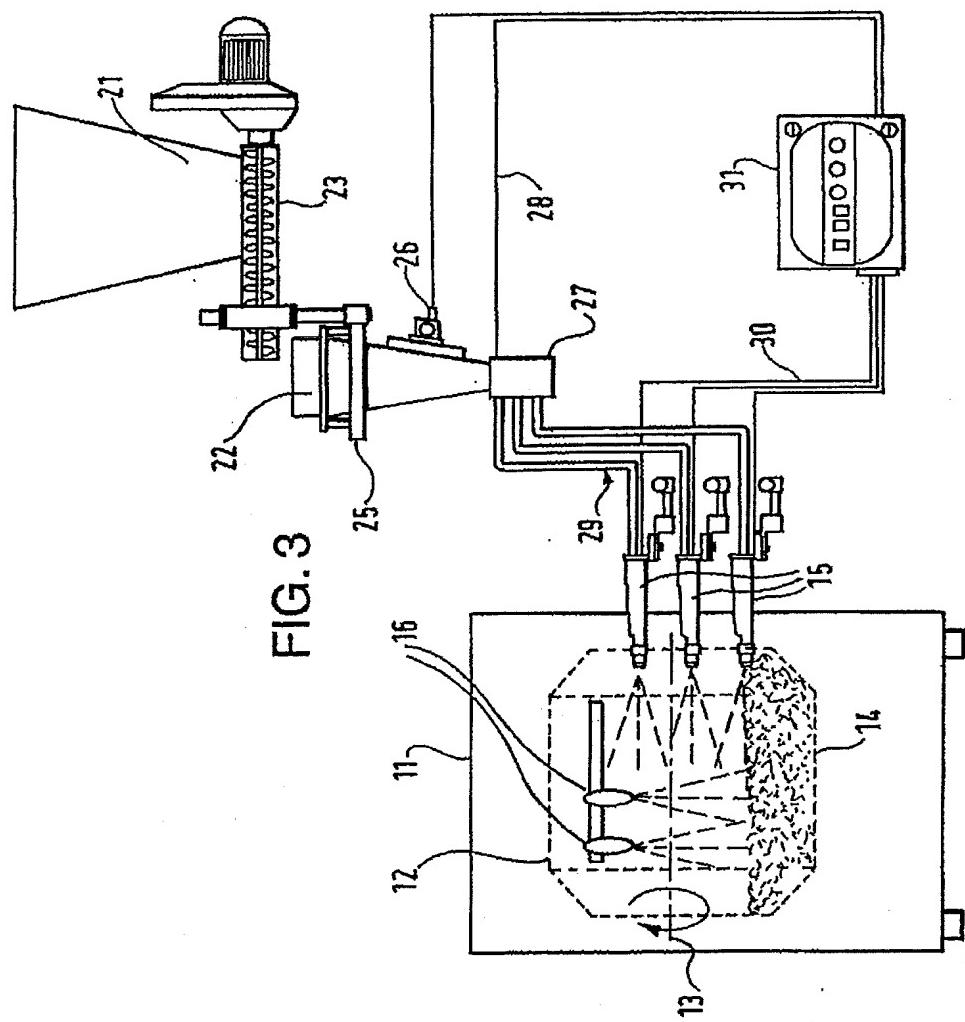


FIG. 3

【図4】

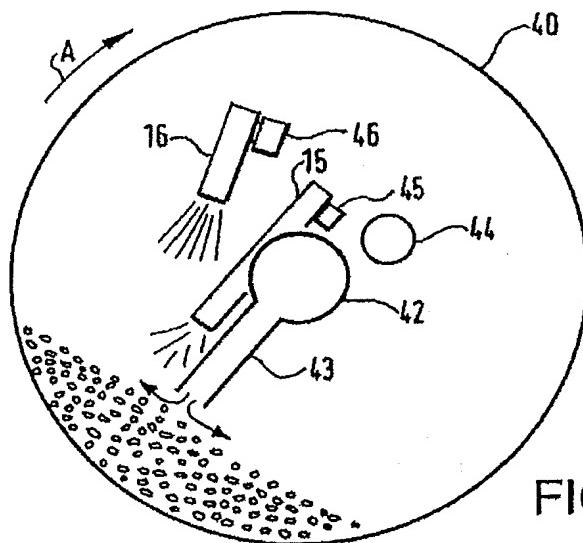


FIG. 4

【図5】

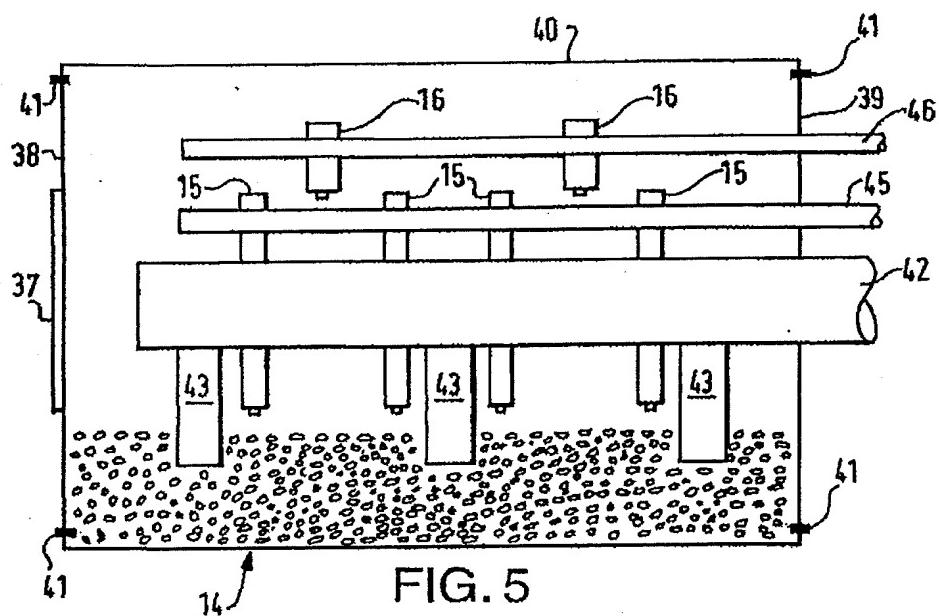


FIG. 5

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年6月21日(2000.6.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) 薬剤及び／又は賦形剤の乾燥粒子をユニットに噴霧すること、ここで該ユニットと該粒子はそれらの間に静電引力が生じるような異なった電位にある；

(b) 該ユニットに溶媒よりなっている結合剤を塗布すること；

(c) 乾燥させること；

(d) 制御された放出、胃液への抵抗性、標的での放出又は味覚隠蔽性を有している一つ又はそれ以上の重合体膜で該ユニットをフィルムコーティングすること

より成る薬学的ユニットに層を塗布する方法。

【請求項2】 該電位差が約50,000から約300,000ボルトまでの間にある請求項1に記載の方法。

【請求項3】 該ユニットが電気的に中性である請求項1又は請求項2に記載の方法。

【請求項4】 粒子が層形成用ドラム中で多数のユニットの上に静電場を通した噴霧によって塗布される請求項1乃至3の何れか一つに記載の方法。

【請求項5】 該粒子と該結合剤が違った方向から該ユニットに塗布される請求項1乃至4の何れか一つに記載の方法。

【請求項6】 該粒子と該結合剤が離れた軸上で且つ同一方向に該ユニットに塗布される請求項1乃至4の何れか一つに記載の方法。

【請求項7】 段階(a)が開始される前約20秒以内に段階(b)が開始される請求項1乃至6の何れか一つに記載の方法。

【請求項 8】 望ましい量の粉体の層を形成するのに十分な期間内に段階 (a) と (b) を同時に実行することにより装荷が連続的に行われる請求項 1 乃至 7 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 9】 該粒子が約 250 ミクロン又はそれ以下の最大サイズを有する請求項 1 乃至 8 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 10】 該粒子が約 150 ミクロン又はそれ以下の最大サイズを有する請求項 1 乃至 8 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 11】 該粒子が約 100 ミクロン又はそれ以下の最大粒子サイズを有する請求項 1 乃至 8 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 12】 該ユニットがノンパレルの種である前述の請求項の何れか一つに記載の方法。

【請求項 13】 該ノンパレルの種が約 14 から約 100 メッシュまでの範囲の篩目のサイズを有する請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】 該結合剤がポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリアクリレート、カルボキシメチルセルロース又はゼラチン又はこれらの混合物である前述の請求項の何れか一つに記載の方法。

【請求項 15】 該溶媒が水である前述の請求項の何れか一つに記載の方法。

。

- 【請求項 16】**
- a) 適当な層形成装置の中に不活性ノンパレルの種を載荷すること、
 - b) 噴霧ノズルを用いて静電引力により、該種の上に薬剤及び／又は賦形剤粒子を乾式噴霧し、その間同時に結合剤溶液を塗布すること、
 - c) 段階 (b) の間及びその後装荷された該芯を乾燥させること、
 - d) 薬剤を装荷した該ユニットを制御された放出、胃液への抵抗性、標的での放出又は味覚隠蔽性を有している一つ又はそれ以上の重合体膜でコーティングすることより成っている前述の請求項の何れか一つに記載の方法。

【請求項 17】 請求項 1 乃至 16 の何れか一つに記載の方法により入手で

きる実質的に球形のユニット投薬形態。

【請求項18】 0.65又はそれ以上の形状係数を有している、請求項17に記載の投薬形態。

【請求項19】 0.8又はそれ以上の形状係数を有している、請求項17に記載の投薬形態。

【請求項20】 0.84又はそれ以上の形状係数を有している、請求項17に記載の投薬形態。

【請求項21】 0.88又はそれ以上の形状係数を有している、請求項17に記載の投薬形態。

【手続補正書】

【提出日】平成12年12月14日(2000.12.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正内容】

【発明の名称】静電的層形成方法とそれにより得られた被覆ユニット

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) 薬剤及び／又は賦形剤の乾燥粒子をユニットに噴霧すること、ここで該ユニットと該粒子はそれらの間に静電引力が生じるような異なった電位にある；

(b) 該ユニットに溶媒よりなっている結合剤を塗布すること；

(c) 乾燥させること；

(d) 制御された放出、胃液への抵抗性、標的での放出又は味覚隠蔽性を有している一つ又はそれ以上の重合体膜で該ユニットをフィルムコーティングすること

より成る薬学的ユニットに層を塗布する方法。

【請求項2】 該電位差が約50,000から約300,000ボルトまでの間にある請求項1に記載の方法。

【請求項3】 該ユニットが電気的に中性である請求項1又は請求項2に記載の方法。

【請求項4】 粒子が層形成用ドラム中で多数のユニットの上に静電場を通した噴霧によって塗布される請求項1乃至3の何れか一つに記載の方法。

【請求項5】 該粒子と該結合剤が違った方向から該ユニットに塗布される請求項1乃至4の何れか一つに記載の方法。

【請求項6】 該粒子と該結合剤が離れた軸上で且つ同一方向に該ユニットに塗布される請求項1乃至4の何れか一つに記載の方法。

【請求項7】 段階(a)が開始される前約20秒以内に段階(b)が開始

される請求項 1 乃至 6 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 8】 望ましい量の粉体の層を形成するのに十分な期間内に段階 (a) と (b) を同時に実行することにより装荷が連続的に行われる請求項 1 乃至 7 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 9】 該粒子が約 250 ミクロン又はそれ以下の最大サイズを有する請求項 1 乃至 8 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 10】 該粒子が約 150 ミクロン又はそれ以下の最大サイズを有する請求項 1 乃至 8 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 11】 該粒子が約 100 ミクロン又はそれ以下の最大粒子サイズを有する請求項 1 乃至 8 の何れか一つに記載の方法。

【請求項 12】 該ユニットがノンパレルの種である前述の請求項の何れか一つに記載の方法。

【請求項 13】 該ノンパレルの種が約 14 から約 100 メッシュまでの範囲の篩目のサイズを有する請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】 該結合剤がポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリアクリレート、カルボキシメチルセルロース又はゼラチン又はこれらの混合物である前述の請求項の何れか一つに記載の方法。

【請求項 15】 該溶媒が水である前述の請求項の何れか一つに記載の方法

。

【請求項 16】 a) 適当な層形成装置の中に不活性ノンパレルの種を載荷すること、
 b) 噴霧ノズルを用いて静電引力により、該種の上に薬剤及び／又は賦形剤粒子を乾式噴霧し、その間同時に結合剤溶液を塗布すること、
 c) 段階 (b) の間及びその後装荷された該芯を乾燥させること、
 d) 薬剤を装荷した該ユニットを制御された放出、胃液への抵抗性、標的での放出又は味覚隠蔽性を有している一つ又はそれ以上の重合体膜でコーティングすることより成っている前述の請求項の何れか一つに記載の方法。

【請求項 17】 請求項 1 乃至 16 の何れか一つに記載の方法により入手できる実質的に球形のユニット投薬形態。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は新しい層形成方法、特に静電引力による噴霧層形成技術に基づいた多粒子固形経口投薬形態の製造方法に関する。本発明にはさらに該方法によって得られた被覆ユニットが含まれる。

【0002】

(背景技術)

層形成方法は固形不活性芯に薬剤及び／又は賦形剤を装荷することを含む。コーティング鍋又は流動床の様な適当な容器に置かれた不活性芯は様々な方法に従って層化させられる。幾つかの方法は芯の上に薬剤と結合剤の両方を含んでいる溶液／懸濁液を吹き付けることより成る。他の方法は薬剤の装荷が重力によって起り且つ付着が芯の上に吹き付けられた液体結合剤により確実に行われる場合粉状形態で直接薬剤を層形成させることに基づいている。様々な層形成方法に関する幾つかの実施例は次の特許：WO 95/14460、WO 96/01621に述べられている。

【0003】

層形成方法は、その多数が患者の投薬用のカプセルの中に入れられる、微小な薬剤を装荷したユニットの生産に特に適している。ノンパレルのような球状不活性芯の場合には、溶液／懸濁液からの層形成技術は近似的に球形状を保持して均質に薬剤を装荷した粒子を生産する。それ故これらは望ましい薬剤放出プロファイルを備える狙いで粒子を作り上げるため連続して膜をコーティングするのに特に適している。液体塗布に基づいたこれら噴霧法は液体賦形剤中の活性物質の相対的低濃度と多量の溶媒の蒸発が必要であり、非常に時間がかかる。そして又液体層形成法は水システムに基づくことが好ましい。それにも拘わらず乏しい水溶解度を有しているこれら活性物質には有機溶媒が屡々使用される。有機溶媒を使用する方法は高価格、環境汚染及び爆発の危険性の不利な点を持つ。薬剤の状態転

移も液体噴霧段階の間又は後の何れかで起り得る。結果として、いったん不活性芯の上に装荷された結晶性薬剤は別の結晶状態又は準安定なアモルファス状態にさえ変化するかも知れない、両方共貯蔵中に薬剤放出プロファイルを変化させる。

【0004】

重力による薬剤装荷に基づいた既知の粉末層形成技術は上述の障害の幾つかを克服する。然し制限因子は種の上への薬剤の不均一な分布、及び収量を低下させ且つ中間乾燥により不連続に方法が操作されることを必要とする高濃度の粉塵の形成のような粉末層形成の使用を伴う。このことは個々の芯の粘着又は凝塊を避けるのに必要であるが、例え適切な深さの層が芯の上に装荷されたとしても非常に時間がかかる。代表的な工業プロセスでは24時間程度かかる。

【0005】

不均一な薬剤分布は不規則な形状と粗い表面を持つ单一の装荷されたユニットをもたらし又製品の比表面積 (SSA) の増加の原因となる。SSAの増加はより高い噴霧容積が望ましい平均厚さを得るために塗布されねばならないことを意味する。バッチからバッチへの乏しい信頼性も又斯かる層形成システムに関連している。その上、コーティングが重量利得に基づく時には、乏しいバッチ再現性は変りやすい平均膜厚を持った最終製品をもたらし又それ故に結果としてのユニットは各々が異なった放出プロファイルを持つであろう。最終密封コーティングが要求される場合、密封材の容積はユニットの高い表面積によって増大させられる。

【0006】

更に、既知の粉末層形成技術はプロセス中の空気流に懸濁される傾向のある寧ろかなりの粉塵形成を引き起す。この粉塵問題は通風システムの排気を通っての活性物質の損失ばかりでなく、作業員への逆汚染や安全障害の原因ともなる。

【0007】

粉末層形成のもう一つの欠点は乏しい信頼性がプロセスの有効性に関して満足のゆく結果を得るのに時間を使った手続きが必要なことである。

【0008】

前記した不利な点を考慮すると、ユニット又は種粒子に対して改善された層形

成時間で薬剤又は賦形剤の層を塗布する方法が必要である。

【0009】

改善された均整のとれた形状を持つ球状投薬形態を調製する方法も必要である。

。

【0010】

更にユニットの一致した特性と改良された信頼性を持つ多数のユニット投薬を調製する方法も必要である。

【0011】

(発明の開示)

本発明は種ユニット又は錠剤のような薬学的ユニット(unit)に:

- (a) 薬剤及び／又は賦形剤の乾燥粒子をユニットに噴霧すること、ここで該ユニットと該粒子はそれらの間に静電引力が生じるような異なった電位にある、
- (b) 該ユニットに溶媒よりなっている結合剤を塗布すること、
- (c) 乾燥させること、
- (d) 制御された放出、胃液への抵抗性、標的での放出又は味覚隠蔽性を有している一つ又はそれ以上の重合体膜で該ユニットをフィルムコーティングすること

—

より成る層を塗布する方法を提供する。

【0012】

段階 (a) と (b) は次々に何れかの順序で又は同時に開始し、及び／又は終了することが出来る。一般にいったん製造が開始されたら段階 (a) と (b) は小球の上に望まれる量の薬剤を装荷するまで十分な時間同時に実施される。同時装荷の間(即ち段階 (a) と (b) が或期間一緒に実施される)、結合剤塗布の速度に実質上等しい速度で溶媒が蒸発又は乾燥する平衡に達することが可能である。

【0013】

便宜上結合剤は粉末塗布が始まる前、例えば約20秒前又はそれ以内、例えば約10秒前、に塗布され、そしてなるべくなら薬剤すべてが確実に塗布されて損失を最小にして粉末噴霧が停止した後終了する。乾燥は実質上すべての溶剤が除

去されるまで続ける。

【0014】

粉末の微粒子化は均一な薬剤装荷と高い球形度を確実にする。

【0015】

(削除)

【0016】

(削除)

【0017】

(削除)

【0018】

(削除)

【0019】

ここで述べた方法での噴霧は実質的に単一の操作でユニットの全表面への層形成を可能にする。

【0020】

静電引力は粉塵形成を最小に出来る、斯くして通風システムの排気を通る活性物質の損失は減少させられる。更に、粒子は種ユニットに強く引きつけられる、その結果結合剤の蒸発中に奪われる粒子の量は減少させられる。

【0021】

本発明は高い薬剤装荷を持つ薬学的ユニットの生産に特に適している。斯かる方法は既知の粉末層形成方法と比較して生産性を向上しながら高い信頼性を確実にする。それは多粒子投薬形態の製造上のノンパレル種又は顆粒のような不活性芯の薬剤装荷に関して広い応用性を見出す。然し錠剤、例えば長さ約20mmまでの錠剤のような一体型投薬形態の層形成も可能である。薬剤の粒子は空気流入口と連結されたノズルを通って噴霧される。粒子は斯くして例えばコーティング鍋床のような通常の装置に装填された不活性種の上に噴霧される。本システムは同じコーティング鉢で同じ量の成分を処理する時重力装荷に基づいた既知の粉末層形成技術と比較すると、一様な層形成と改良された方法の生産性を確実にする。

【0022】

なるべくなら粉末と結合剤は別々の方向から、又は同一方向でも離れた軸に沿って塗布される。これで濡れ過ぎと従って粘着又は凝塊を避けることが出来る。結果として粉末と結合剤の噴霧速度に厳しく依存しているプロセスタイムが大幅に短縮できる。

【0023】

もし適用するならば、ユニットと粒子の間の電位差は二つの間の強い引力を確実にするため十分に高くあるべきであり、そして通常約 50, 000 から約 300, 000 ボルト、なるべくなら約 75, 000 乃至 200, 000 ボルトの程度であってよい。ユニットと粒子の両方を帯電させる必要はないから、方法は通常ユニットと粒子の中の一つを静電的に帯電させることにより行われる。なるべくなら粒子が静電的に、最も好ましくは負の電荷で帯電させられる。

【0024】

なるべくなら粒子はコーティングドラム中で多数のユニットの上に噴霧によつて塗布される。粒子が約 250 ミクロン又はそれ以下、なるべくなら約 150 ミクロン又はそれ以下、最も好ましくは約 100 ミクロン又はそれ以下の最大粒子サイズを持つ粉末の形態にある場合に改良された結果が得られる。

【0025】

薬剤装荷の開始に当つてなるべくなら結合剤／溶媒により確実にされたノンパレルの種の濡れが先行する。操作中結合剤溶液はなるべくなら粉末粒子の塗布と同時にユニットの上に噴霧される。

【0026】

本方法は作られた各多層投薬ユニットが実質的に球形であるため、種の実質的に球状の形態が層形成の間高密度に保持されている場合ノンパレル種のようなユニットを層形成するのに特に適している。

【0027】

薬学的投薬形態の調製に使用されるどんな適当な結合剤も例えばポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロ

ース、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリアクリレート、カルボキシメチルセルロース又はゼラチン又はそれらの混合物を含んで使用できる。通常結合剤は適当な濃度まで溶媒に溶解させられる。塗布されている粉末が水（又は他の溶媒）によく溶ける場合、結合剤溶液は添加成分のない水（又は他の溶媒）だけより成ることが出来る。

【0028】

好ましい実施例で本発明は多層形成した薬学的種ユニットを提供するために次の諸段階：

- a) 必要に応じて静電的に接地した適当なコーティング装置の中に不活性ノンパレル種を載荷すること、
- b) 噴霧ノズルを用いて種の上に、必要に応じて静電的に帶電させた薬剤及び／又は賦形剤粒子を乾式噴霧すること、その間同時に結合剤溶液を塗布すること、
- c) 製荷された芯を乾燥させること：
- d) 制御された放出、胃液への抵抗性、標的での放出又は味覚隠蔽性を有している一つ又はそれ以上の重合体膜で該薬剤が製荷された該ユニットをコーティングすること、

より成る多層形成した薬学的種ユニットを調製する方法を提供する。

【0029】

(削除)

【0030】

本発明の方法は、種ユニットを収容するのに適合した容器、及び前記ユニットに粒子で層形成をする装荷手段より成る装置の中で実施することができ、そこで前記装荷手段は前記ユニットに粒子を乾式噴霧する粉末噴霧ジェットより成っている。

【0031】

粒子付着の程度は静電荷を調整することにより変えられる。なるべくなら多数の種ユニットが用意される。

【0032】

必要に応じて、粉末層は例えば液体密封材の最終噴霧を用いることにより、又

は加熱で軟化できる粉末コーティングに蝶のような物質を組入れることにより何らかの既知の手段で密封又は被覆できる。後者の方法はもし活性物質が示温性ならば適當ではない。

【0033】

なるべくなら装置はユニットへの粒子の付着を確実にする液体結合剤噴霧器を含む。斯かる噴霧はユニット上への粒子の連續した層の組上げを可能にする。結合剤の噴霧は粒子の吹き付けの前、途中又は後に適用されてよい。

【0034】

粉末と結合剤の別個の噴霧は流量と噴霧期間の独立な変化を可能にし、それはプロセス変数を制御すること及び実時間測定に従って方法の能動的制御を可能にすることで非常に有用である。結合剤噴霧ノズルは他の被膜に噴霧したり及び／又は層を密封したりするのに使用される。独立な噴霧制御は必要性、及び種ユニットのサイズと吸収性に応じた液体噴霧の量の変化も容易にする。

【0035】

コーティング容器の通風は液体の蒸発が必要とされる場合に特に好まれる。好ましい実施例では、低圧強制空気通風が備えられる、そしてこれは更に空気圧、流量及び通風のオン／オフ周期の変化によりプロセス制御を可能とする。通風空気は望ましい程度に予熱することも出来、これが更にプロセス変数の制御を可能にする。

【0036】

好ましい実施例では、層形成容器は粉末噴霧ノズルを相対的に固定した列に配置した実質的に水平な軸を持つ回転ドラムである。ドラムはなるべくなら種ユニットを回転と混合させるため内部に邪魔板又は条板を含む。使用中ドラムの回転は種ユニットの載荷を一方の側に横たえさせる、又なるべくなら粉末噴霧ノズルは載荷の表面に略直角に定位される。粉末噴霧ノズルの方位は調整可能であり得る。実時間調整は、例えばステッピングモーター、空圧機器又は同等品の使用による、どんな適當な方法で与えられてもよい。

【0037】

結合剤噴霧ノズルは可能であれば実時間で調整できる方位を有してよい。結合

剤ノズルの方位は粉末噴霧ノズルのそれとは違っていて、夫々の方位は別個に変えられる。どちらのタイプも複数のノズルが与えられた場合、ノズルはそれら自身流量の方位と噴霧のパターンを独立に調整できる。

【0038】

回転ドラムの場合、粉末噴霧ノズルと結合剤噴霧ノズルは好ましくは他の端壁にある通常の扉に向い合った端壁から装着される。通風の入口導管はドラムの回転軸に近い一端から伸びる。半径方向の導管の腕は好ましくはユニットを越えて空気が吹くように1回分の種ユニットの表面近くに通風空気を送る。排気出口は好ましくは入口と同じ端壁に備えられる。

【0039】

半径方向の導管の腕は、従来技術の配列と違って、取り付け上の制約を伴ったり、種ユニットを浮かせたりしない。又これらの腕は、適切な空気流が1回分のユニットを越えるように、何らかの適当な設計の末端開口部又は散気装置を含む。

【0040】

粉末噴霧ノズルと1回分の種ユニットとの間の距離は可変である。好ましくはこの距離は個々のユニットが直径方向に成長し、それでその仕込み1回分の容量が、典型的には100%又はそれ以上増加するような望ましい噴霧パターンを確実にするため実時間で可変である。距離は不連続的ステップで可変であってもよく、又は望まれるプロセスパラメーターに従って連続的に可変であってもよい。個々のノズルを動かす何らかの適当な手段、又は斯かるノズルが備えられた噴霧棒が採用されてもよい。適当な手段は空気式又は電気式であってもよいが、後者は爆発の危険性の故に溶媒基本の結合剤噴霧の場合には許されない。結合剤噴霧ノズルと粉末噴霧ノズルとの間の距離を変化させてもよい。代表的には粉末噴霧ノズルは噴霧されている表面からの距離で70mmから250mmまで、例えば約100乃至150mmである。代表的には結合剤噴霧ノズルは噴霧されている表面からの距離で150mmから450mmまで、例えば約250から350mm、好ましくは約300mmである。

【0041】

粉末噴霧ノズルと結合剤噴霧ノズルを切り離して使用することは方位、流量、噴霧パターン、オン／オフ時間及びユニットやお互いからの距離について各々が独立に調整できることから特に有用である。これはプロセスパラメーターの非常に密な制御を可能にする。

【0042】

水平軸ドラムの更なる利点はより大きな載荷容量がドラムの長さを増やし且つ必要に応じて追加ノズルを組込むことにより既知のプロセス変数に従って簡単に処理できることである。これはある意味では予測の困難なプロセス変数をやむなく変えるドラム直径を増やすという従来技術の解決法を回避する。

【0043】

更なる見地では、本発明はなるべくなら0.65又はそれ以上；なるべくなら0.8以上；最も好ましくは0.84又はそれ以上、例えば少なくとも0.88の形状係数（後程定義される）を有している、一つ又はそれ以上の薬剤より成っている実質的に球形の多層形成された投薬ユニット（単位）を提供する。

【0044】

本発明の他の特徴は付属図面における実施例だけによって示される好ましい実施例の以下の記述から明らかになるであろう。

図1は従来技術の粉末層形成技術により塗布された種ユニットの写真である。

図2は本発明に従った方法により塗布された種ユニットの写真である。

図3は静電的層形成装置の概略表現である。

図4は代表的コーティングドラムの横断面図である。

図5は図4の実施例の軸方向断面図である。

【0045】

（発明を実施するための最良の形態）

【0046】

装置の好ましい配列が図3で図解される。ハウジング11はモーター（図示されていない）により水平軸13の周りを回転できるドラム12を含む。ドラム12は種ユニット14の積み下ろしを可能にするため一端（図では左端）に扉を持つ。ドラムの内部で、固定端壁に装着されているのは粉末噴霧ノズル15と結合

剤噴霧ノズル16の列である。通風装置(図3では示されていない)も又固定端壁に装着されており、乾燥目的でドラムを通る空気の流れを容易にしている。

【0047】

後述するように、ノズル15により、必要に応じて粉末に静電荷を印加することができる。

【0048】

大容量ホッパー21はノズル15により噴霧されるべき粉末の供給を含む。粉末はねじ式送り装置23により供給ホッパー22に大容量ホッパー21から供給される。供給ホッパー22は固定された環状支持台の上に計重セル(図示されていない)により吊下げられる。セルはホッパー22の重量を計算し、そしてねじ式送り装置23は粉末が望みの速度で供給されることを確実にするため制御される。

【0049】

供給ホッパー22は粉末の流動性を確実にする振動器26、及びそこの底部でクリーンな圧縮空気用空気配管28と連結される注入器27を有する。粉末は供給空気に引きずられて供給配管29を経由して粉末ノズル15に配給される。ノズル15は又もし望まれるならば粉末に電荷を印加する目的で制御盤31にも電気配線30で連結される。

【0050】

結合剤溶液は保存タンク(図示されていない)から結合剤ノズル16まで何らかの適当な方法で運ばれる。圧縮空気、通風空気、振動器及び結合剤溶液も又盤31を経て制御される。

【0051】

図4と5はコーティングドラム内の構成要素の代表的配列を図解している。

【0052】

ドラム12は矢印Aの方向に回転する。結果として不活性芯14は図でみると左側に積み上がりがちである。ドラムは芯の効果的な宙返りと回転を確実にする不連続な内側螺旋状板(図示されていない)を含む。ドラムは扉37、固定された端部38、39、回転する胴部40及び適当なシール41を有する。

【0053】

空気供給導管42は中空の側腕43経由で通風空気を供給する。これら側腕43は乾燥を容易にするため芯の上に空気を案内する。排気出口44はドラムの一端に備えられる。三本の側腕43が図示されているが、必要に応じて三本より多い又は三本に満たない側腕を備えることができる。

【0054】

粉末導管45は四つの粉末噴霧ノズル15を支持して供給する。ノズルの増減は環境に従って備えられる。結合剤溶液導管46は二つの結合剤噴霧ノズルを支持して供給する。再言すれば、必要に応じてノズルは増減して備えることができる。

【0055】

ノズル15と16の噴霧方向は、例えば夫々の供給導管45、46の回転によって変えられる。ノズルは例えば空気式アクチュエーターにより芯に向って又は芯から離れる動きができるように装着される。

【0056】

操作中、粉末形態の制御された重量の薬剤はねじ式送り装置23によりホッパー22の中に、続いて空気流配管28と連結した注入器27の中に分配される。空気の流れにより、粉末粒子は、100,000ボルトを印加した電極が強い静電場を創り出す印加点に運び込まれる。粉末が静電場を通過する時に各粒子は負の電荷を与えられる。斯くして帯電した粒子はドラム12に入れられた不活性芯14の上にノズルを通って噴霧化される。同時に結合溶液が離れたノズル16により芯の上に噴霧される。不活性芯は静電気的に中性であり又結合溶液の溶媒の蒸発後結合剤によりそこに固定されて残るすべての露出表面を一様に塗布する高密度に帯電した薬剤粒子に強い引力を及ぼす。結果として優れた付着性と一様な厚さを持つ均質な薬剤層が得られる。

【0057】

遅延期間の無い薬剤粒子の連続的層形成を確実にする粉末噴霧化により行われる静電的層形成は、更に従来の粉末層形成技術に対して全製造時間を短縮させる。

【0058】

然し、最大生産性は層形成する物質の流れ特性に依存して変化する。この理由で、100ミクロン以下の粒子サイズを持っている粉末性薬剤が好まれる。なるべくなら本発明のプロセス目標はここで以下に述べた段階に従って開発されたものである。

- 適当なコーティングドラムの中に不活性芯を載荷すること。
- 静電錠を用いて不活性芯の上に粉末状形態の薬剤粒子及び／又は賦形剤を噴霧すること、その間同時に結合剤溶液を塗布すること。
- 装荷された芯を乾燥して従来の方法によりその芯にコーティング膜を備え付けること。

【0059】

本方法は又間歇的に実施してもよい、即ち結合剤溶液の添加が始まられ、粉末添加の前少し遅れて続けられる。

【0060】

乏しい流動性を持っている薬剤粒子は希釈剤、潤滑剤、滑り剤、等のような薬学的に受容できる賦形剤との混合物で噴霧されてもよい。別案として賦形剤は薬剤を装荷する前後に別個に層形成されてもよい。

【0061】

芯の凝塊を減少させ又層形成の効率を良くするには、結合剤噴霧と粉末添加速度の両方が乾燥システム容量に依存して都合よく設定される必要がある。蒸発条件は乾湿計図を利用して調整できる。

【0062】

ノンパレル種は例えば砂糖とかコーンスタークより成っている不活性球状固体粒子である。これら14と100メッシュの間の篩でカットする範囲を有するものが推奨される。粉末状薬剤のレオロジー的性質は粒子のサイズによって劇的に影響される。それ故層形成段階の間十分な流動性を確実にするために、約10から100ミクロンまでの範囲の粒子サイズを持つ活性物質が好まれる。不活性芯粒子に塗布される薬剤は重量基準で約9：1から約1：9まで；なるべくなら約6：1から約1：6までの範囲である。

【0063】

薬剤を装荷した芯の球形度は続く膜コーティングに影響する重要な因子である。球形に近い形状と滑らかな表面を有している小球上のコーティングは望ましい放出プロファイルを得る膜の総量を下げる以外にプロセス生産量と再現性に関して最良の結果を与える。以下の実施例における薬剤を装荷した芯はC I S 1 0 0粒子サイズと形状アナライザ（G a l a i プロダクション社、イスラエル）による画像解析を受けた。

【0064】

形状係数（S）、薬剤を装荷した芯を特徴付けるのに選ばれたパラメーター、は対象の鋭さの測度である。数値的には次の式により定義される：

$$S = \frac{\text{面積}}{\text{周長}^2} * 4$$

1の数値は円に対応する。一方、0に接近する値は直線を表わす。この測定は様々な層形成方法で得られた薬剤を装荷した芯の球形度を比較するのに有用である。

【0065】

薬剤を装荷した小球は続いて制御された放出、胃液への抵抗性、標的での放出又は味覚隠蔽性を有している一つ又はそれ以上の重合体膜でフィルムコーティングされてもよい。コーティング重合体の制限を付けない実例リストは：エチルセルロース、ポリアクリレートとポリメタクリレート、ポリ塩化ビニル、酢酸セルロース、アセトフタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、蠍、シェラック、ゼラチン、キサンタンガム、アラビアゴムのような天然起源の重合体及びそれらの混合物より成る。

【0066】

フィルムコーティングは例えば鍋コーティング、流動床コーティング又はコアセルベーションのような既知のシステムに従って行うことが出来る。

【0067】

非静電的コーティングの場合、例えば有機結合剤溶媒を使用する時、帶電している構成要素は活性化されない、又従って荷電されない粉末がユニットに噴霧さ

れる。

【0068】

以下の制限を付けない諸実施例が本発明を例証する：

【0069】

【実施例】

実施例1

ジクロフェナック (d i c l o f e n a c) 組成物がそれぞれ二つの異なった製造方法に従って調整された。

(i) 粉末層形成

(ii) 静電錠による粉末層形成

組成物は表1に記述される。

【表1】

| 成分 | 量 (%) |
|----------------|-------|
| ジクロフェナックナトリウム塩 | 43.5 |
| ノンパレル種サイズ26 | 35.1 |
| 乳糖G200 | 3.3 |
| PEG6000 | 7.5 |
| タルク | 10.5 |
| Tween80 | 0.1 |
| 計 | 100.0 |

【0070】

(i) 重力による粉末層形成（従来の方法）

(a) 74.00 kg のノンパレル種サイズ26 (600-800 μ m) が粉末送り装置、エアキャップ噴霧システム（結合剤溶液用）及び蠕動ポンプを装備した通風装置付きのコーティングドラム (Pellegrini GS300) の中に載荷された。

【0071】

(b) 活性混合物の調製

100 μ m以下の粒子サイズ分布を有している 92.60 kg の微粒子化した

ジクロフェナックナトリウム塩、22.40 kgのタルク、7.00 kgの乳糖が710 μm篩を通された。そこで成分は500リットルの立方体状物の中で20分間10 rpmで混合された。

【0072】

(c) 結合剤溶液の調製

攪拌システムを持つ100リットルタンクの中で、16.00 kgのPEG 6000と0.26 kgのTWEEN 80が室温で64.00 kgの純水に溶解された。

【0073】

ノンパレル種サイズ26は30°Cに予熱されて薬剤層形成は不連続なサイクルで行われた。ドラムの速度は15 rpmに設定された。各層形成サイクルは次のように実行された。

—(a) の上に(c) のアリコート(一定分量)(156 g)を噴霧する。

[速度: 4.46 g/秒]

—後噴霧一時休止 [10秒]

—(a) の上に(b) のアリコート(237 g)を重力供給で粉末層形成する。

[速度: 9.48 g/秒]

—後層形成一時休止 [80秒]

—乾燥(空気容量: 500 m³/h、空気の入口温度: 40°C)

[60秒]

【0074】

各サイクルは総計210秒間続いた。30時間の全製造時間514サイクルが不活性芯の上への薬剤装荷を終了するまでに必要であった。いったん薬剤装荷が終了すると、製品は40°Cで6時間乾燥され、そこで室温に冷却されて1180 μmの篩にかけられた。

【0075】

(ii) 静電噴霧による粉末層形成

(a) 74.00 kgのノンパレル種サイズ26(600-800 μm)が静電銃と連結した粉末送り装置、エアキャップ噴霧システム及び蠕動ポンプを装備

した通風装置付きのコーティング鍋（ドラム）（Pellegrini GS3 00）の上に載荷された。

(b) 定性一定量的活性混合物組成：方法 (i) と同じ。

(c) 定性一定量的結合剤溶液組成：方法 (i) と同じ。

【0076】

ノンパレル種サイズ 26 は 30°C に予熱されて薬剤層形成は連続サイクルで行われた。鍋の速度は 15 rpm、入口の空気流量は $250 \text{ m}^3/\text{h}$ 、入口の空気量の温度は 46°C であった。段階 (b) と (c) は上記方法 (i) のような中間乾燥段階に頼ることなく、芯 (a) に夫々静電銃とエアキャップ噴霧システムによって同時に噴霧することにより行われる。

平均層形成速度は次のとおりである。

(b) : [3. 85 g/秒]

(c) : [2. 53 g/秒]

層形成方法は全部で 528 分間続いた、そこで製品は 40°C で 6 時間乾燥され、室温に冷却されて $1180 \mu\text{m}$ の篩にかけられた。

【0077】

明らかに層形成はこの例では一日の昼間操業時間の間に実行できたが、これに反し従来の方法は 4 乃至 5 交換作業時間を必要とした。

【0078】

実施例 2

実施例 1 (i と ii) のジクロフェナックを装荷した小球は粉末層形成効率と小球の球形度について連続して特徴付けられた。方法 (i) と比較して方法 (ii) の優れた点は表 2 に記されたデータによって証明される。

【表 2】

| 方法 | 層形成 処理時間 (分) | 粉末層形成効率 | | | 小球の球形度 形状係数 |
|------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------|
| | | 重量収量 ¹⁾ (%) | 計量できた 重量収量 ²⁾ (%) | 薬剤装荷量 ³⁾ (%) / RSD | |
| (i) | 1800 | 89 | 94 | 91/3.5 | 0.6339 |
| (ii) | 528 | 96 | 99 | 95/1.1 | 0.8801 |

【0079】

- 1) $1180 \mu\text{m}$ 篩にかけられた製品。
 2) 方法の終りで回収された製品。
 3) 粉末層形成に使用された量に対する層形成した薬剤のパーセントとして解析的に計算にされた。不活性芯の上への薬剤装荷の一様性は R S D ($n = 10$) で表現される。
 1) と 2) は理論的重量に対して得られた製品のパーセントとして計算された。その差は凝塊の%を表わす（サイズ超過品は排除した）。

【0080】

実施例1 (iとii) に記載の小球は夫々図1と2の写真で示される。

【0081】

実施例3

同じ装置で、実施例1 (方法 iとii) のジクロフェナックを装荷した小球が続いて以下の組成（重量%）を有している重合体分散液を噴霧することによりフィルムコーティングされた。

| | |
|----------------|--------|
| Eudragit RL100 | 4. 64 |
| 超微粉化したタルク | 4. 58 |
| PEG 6000 | 2. 05 |
| エタノール | 53. 15 |
| アセトン | 35. 58 |

重量利得基準のコーティングレベル（乾燥した成分の% w/w）は望まれる試験管内の放出プロファイルを示すジクロフェナックを塗布した小球を得るために記述された。

薬剤の放出は次の方法 (U.S.P. 装置II、パドル、900mL、pH 6.8、125 rpm、37°C) に従って分光光度計で測定された。表3の放出結果は6回の反復の平均を表わす。

【表3】

| ジクロフェナック を装荷した小球 | コーティングレベル (重量利得 %w/w) | 効力 (mg/g) | 放出度 (%) | | | |
|---------------------|--------------------------|--------------|---------|------|------|-------|
| | | | 30分 | 1時間 | 2時間 | 4時間 |
| 実施例1. 方法(i) | 4 | 408 | 53.6 | 76.9 | 95.6 | 101.4 |
| 実施例1. 方法(ii) | 2.5 | 418 | 48.7 | 63.9 | 85.9 | 99.9 |

【0082】

結果は静電銃付きの粉末層形成により得られたジクロフェナックを装荷した小球（実施例1、方法 ii）が、標準粉末層形成方法で製造された対応する装荷小球（実施例1、方法 i）により示されたものよりもさらに低い放出プロファイルを得るのにより少量の膜を必要とすることを示す。

【図面の簡単な説明】

【図1】

従来技術の粉末層形成技術により塗布された種ユニットの写真である。

【図2】

本発明に従った方法により塗布された種ユニットの写真である。

【図3】

静電的層形成装置の概略表現である。

【図4】

代表的コーティングドラムの横断面図である。

【図5】

図4の実施例の軸方向断面図である。

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | In national Application No PCT/EP 99/03512 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K9/50 B01J2/00 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K B01J | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | EP 0 546 846 A (THERAPICON SRL) 16 June 1993 (1993-06-16) page 3; example 1 | 1,9-17, 19 |
| X | US 5 411 745 A (OSHLACK ET AL.) 2 May 1995 (1995-05-02) column 6, line 31 - line 64 claim 22 | 1,9-20, 23,38 |
| A | US 5 132 142 A (JONES ET AL.) 21 July 1992 (1992-07-21) the whole document column 6, line 65 - line 68 | 1,9-20, 23,38 |
| | -/- | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. |
| <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"I" document which may throw doubt on priority, claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> | | |
| Date of the actual completion of the International search 30 August 1999 | Date of mailing of the International search report 03/09/1999 | |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 661 epo nl; Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Benz, K | |

Form PCT/ISA/216 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In national Application No
PCT/EP 99/03512

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|----------------------------------------|---|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EP 546846 | A | 16-06-1993 | IT 1252185 B DE 69217020 D DE 69217020 T ES 2099226 T GR 3022416 T JP 5320044 A MX 9207171 A | 05-06-1995 06-03-1997 31-07-1997 16-05-1997 30-04-1997 03-12-1993 31-01-1994 |
| US 5411745 | A | 02-05-1995 | AU 2436395 A EP 0711152 A JP 9500914 T WO 9531972 A | 18-12-1995 15-05-1996 28-01-1997 30-11-1995 |
| US 5132142 | A | 21-07-1992 | AT 118368 T DE 69201386 D DE 69201386 T DK 505319 T EP 0505319 A ES 2068696 T JP 5103971 A | 15-03-1995 23-03-1995 14-06-1995 17-07-1995 23-09-1992 16-04-1995 27-04-1993 |
| EP 148772 | A | 17-07-1985 | DK 12085 A FI 850072 A JP 60227855 A US 4702932 A | 11-07-1985 11-07-1985 13-11-1985 27-10-1987 |
| GB 1561100 | A | 13-02-1980 | US 4029758 A US 4029757 A US 4031200 A AT 365449 B AT 923976 A CA 1085295 A CH 624846 A DE 2656387 A DK 562276 A, B, FI 763597 A, B, FR 2335206 A GR 81307 A JP 1395182 C JP 52076419 A JP 62000125 B LU 76378 A NL 7613922 A, B, NZ 182871 A PH 14489 A PT 65960 A, B SE 438597 B SE 7614123 A US 4072551 A US 4126502 A ZA 7607136 A PH 13712 A US 4126503 A AU 2051976 A PH 13423 A US 4083741 A PH 16921 A PH 12959 A | 14-06-1977 14-06-1977 21-06-1977 11-01-1982 16-06-1981 09-09-1980 31-08-1981 30-06-1977 16-06-1977 16-06-1977 15-07-1977 11-12-1984 11-08-1987 27-06-1977 06-01-1987 18-01-1978 17-06-1977 25-10-1979 07-08-1981 01-01-1977 29-04-1985 25-08-1977 07-02-1978 21-11-1978 26-10-1977 09-09-1980 21-11-1978 22-06-1978 23-04-1980 11-04-1978 12-04-1984 19-10-1979 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/EP 99/03512

| D(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | EP 0 148 772 A (PHARMINDEV LTD.) 17 July 1985 (1985-07-17) page 1, line 1 - line 6 page 11, line 14 - page 12, line 15 figure 2 | 20,22, 30,33, 34,39,40 |
| A | GB 1 561 100 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 13 February 1980 (1980-02-13) page 12, line 41 - page 13, line 16 | 2-5 |
| A | WO 92 14451 A (HOECHST UK LIMITED) 3 September 1992 (1992-09-03) page 14, line 24 - page 15, line 1 figure 1 | 2-5 |

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY,
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ,
, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE,
LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA,
, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU,
, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW

(72)発明者 マルコニ・マルコ・ギウセッペ・ラッファ
エレ

イタリア国、20092 チニセッロ ビー,
ヴィア エイ. リンカーン 22

Fターム(参考) 4C076 AA31 AA36 EE06 EE09 EE13
EE32 EB42 GG09 GG12
4G004 BA01 NA01